INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 N°17

BUSCA REALIZADA EM 27 DE ABRIL DE 2020

APRESENTAÇÃO:

Essa é uma produção do Departamento de Ciência e Tecnologia (Decit) da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) do Ministério da Saúde (Decit/SCTIE/MS), que tem como missão promover a ciência e tecnologia e o uso de evidências científicas para a tomada de decisão do SUS, tendo como principal atribuição o incentivo ao desenvolvimento de pesquisas em saúde no Brasil, de modo a direcionar os investimentos realizados em pesquisa pelo Governo Federal às necessidades de saúde pública.

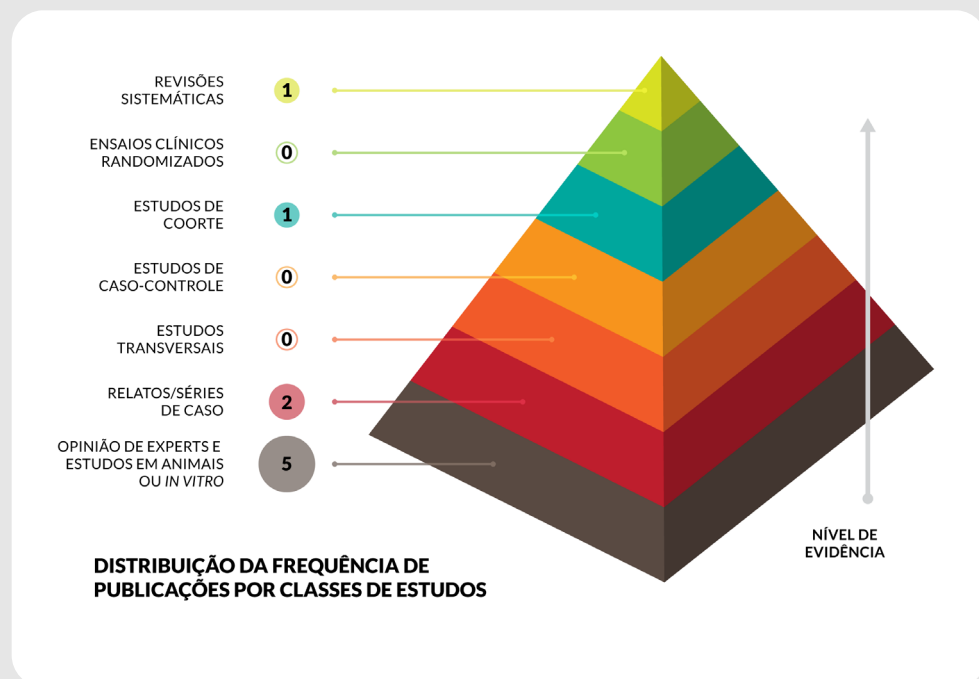
OBJETIVO:

Informar sobre as principais evidências científicas descritas na literatura internacional sobre tratamento farmacológico para a COVID-19. Além de resumir cada estudo identificado, o informe apresenta também uma avaliação da qualidade metodológica e a quantidade de artigos publicados, de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, entre outros).

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 9 ARTIGOS

Não foram achadas atualizações na base *Clinical Trials.* A distribuição da frequência das publicações encontradas é apresentada, por classes, segundo a pirâmide de evidências:

DISTRIBUIÇÃO DA FREQUÊNCIA DE PUBLICAÇÕES POR CLASSES DE ESTUDOS

SUMÁRIO

Hidroxicloroquina ... 3
Série de casos

Cloroquina e Claritromicina ... 3
Relato de Caso

Inibidores específicos da IL-1 e IL-6 ... 4
Revisão Sistemática

Baricitinibe ... 5
Ensaio clínico não randomizado

Interferon lambda ... 6
Revisão narrativa

Inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) e bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) ... 6
Revisão narrativa

Diversas tecnologias ... 7
Revisão narrativa

Diversas tecnologias ... 8
Revisão narrativa

Tocilizumabe ... 9
Revisão narrativa

Referências ... 10

Apêndice 1: Ensaios Clínicos sobre COVID-19 aprovados pela CONEp e informados em 22/04/2020 ... 12

HIDROXICLOROQUINA

SÉRIE DE CASOS \ FRANÇA

Nesse estudo observacional, os autores descrevem o curso clínico da COVID-19 (entre 29/03 e 06/04/2020) em 17 pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), tratados cronicamente com hidroxicloroquina (HCQ) por 7,5 anos em média [variação de 0,5 – 29,8]). Doze pacientes (71%) eram também tratados com prednisona (doses ≤ 10mg/dia), e sete (41%) com um imunossupressor. Na admissão dos pacientes, a HCQ e a prednisona foram mantidas na mesma dose, enquanto que os imunossupressores foram interrompidos ou tiveram doses diminuídas. Nenhum tratamento antiviral adicional foi iniciado. Antibióticos foram administrados em nove casos (53%). Um total de 14 pacientes (82%) necessitou de internação hospitalar, incluindo 7 (41%) em UTI; oxigenoterapia foi necessária em 11 pacientes (65%). Em 07/04, cinco pacientes (36%) receberam alta, sete (50%) permaneceram hospitalizados e dois (14%) morreram. Nenhum paciente apresentou sinais clínicos de lúpus durante a curso da COVID-19. Autores concluem que, com uma alta prevalência de comorbidades, como doença renal crônica e obesidade, os pacientes com LES podem sofrer de formas graves da COVID-19. Com base na observação de que a maioria dos pacientes com LES neste estudo recebeu tratamento a longo prazo com HCQ, com concentrações sanguíneas dentro da faixa terapêutica, parece que a HCQ não previne a COVID-19, pelo menos suas formas graves, em pacientes com LES.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series*, 08/10 critérios foram atendidos. Não houve menção sobre informações demográficas do local/clínica onde os pacientes foram tratados, nem informações sobre a utilização de uma análise estatística apropriada. Apesar da ausência dessas informações, considera-se que o artigo possui boa qualidade metodológica, uma vez que apresentou, de forma clara, as informações demográficas dos pacientes e suas características basais, os resultados de laboratório e de evolução clínica durante o tratamento desses pacientes, e uma conclusão coerente com os achados do estudo.

CLOROQUINA E CLARITROMICINA

RELATO DE CASO \ COLÔMBIA

Descrição de caso de um paciente com 34 anos, sexo masculino, com obesidade grau II, febre baixa, calafrios, fadiga, tosse, produção de expectoração clara, mialgia, artralgia, rinite e fraqueza que iniciaram em 4 dias após o retorno da Espanha. Em sua admissão, os seus sinais vitais estavam normais, bem como seu exame físico. Em exame laboratorial, houve leucopenia leve e aumento de proteína C reativa. No primeiro momento, houve suspeita de Dengue, resultando em teste negativo. Posteriormente, em exame de hemocultura, constatou-se colonização por *Staphylococcus auriculares*. Paciente com febre e sintomas respiratórios persistentes, iniciou-se tratamento com ampicilina/sulbactam (IV.3 g q4h) e claritromicina(IV.500 mg q12h) por suspeita de pneumonia adquirida na comunidade. Como diagnóstico diferencial para a pneumonia viral, foram realizados exames de

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

imagem, apresentando opacidade pulmonar em vidro fosco periférica com consolidações. No segundo dia de internação, com os sinais vitais estáveis e a ausência de sintomas respiratórios graves, recebeu oseltamivir (VO 75mg q 12h). No terceiro dia, confirmou o resultado positivo por rRT-PCR (transcrição reversa em tempo real- PCR) para infecção por SARS-CoV-2. No quarto dia, iniciou o uso da Cloroquina (VO,300mg, q12h) por 10 dias, em uso concomitante com oseltamivir e antibióticos. No quinto dia, a contagem de plaquetas estava próxima do normal, ainda com febre, tosse e leucopenia, embora sem o uso de suporte de oxigênio e exame físico pulmonar normal. Iniciou o uso de Trazodona para ansiedade. No sexto dia, apresentou diminuição das consolidações pulmonares. No sétimo dia, paciente já estava sem tosse, sem febre, sem dispneia e com exames laboratoriais normais, exceto pela presença de leucopenia e linfopenia. No oitavo dia, a leucopenia melhorou e foi descontinuado o uso de cloroquina e oseltamivir, completando 5 dias de tratamento. No nono dia, sua condição clínica foi significativamente melhorada, com resultado negativo por rRT-PCR e recebeu alta hospitalar neste dia. Portanto, o paciente não precisou de ventilação mecânica e nem de admissão em unidade de tratamento intensivo. Após 9 dias de alta, o paciente permaneceu sem sintomas e foi considerado recuperado. Os autores salientam que, a partir de seu estudo, não se pode ter certeza do efeito antiviral da cloroquina e claritromicina, embora os medicamentos tenham sido bem tolerados e sem a presença de eventos adversos em seu relato de caso.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 08/08 critérios foram atendidos, indicando boa qualidade metodológica do estudo. Os autores descrevem originalmente o uso de um análogo de eritromicina, claritromicina, que, assim como a azitromicina, vem sendo usada em pacientes com infecção por SARS-CoV-2. Os autores realizaram o acompanhamento após a alta hospitalar para descrição completa de desfechos. Embora os desfechos tenham sido favoráveis neste relato de caso, não se pode extrapolar essas evidências sem a realização de estudos clínicos randomizados.

INIBIDORES ESPECÍFICOS DA IL-1 E IL-6

REVISÃO SISTEMÁTICA \ *REINO UNIDO*

Nesta revisão, os autores descrevem a avaliação e análise sistemática da eficácia de inibidores específicos da interleucina-1 (IL-1) e interleucina-6 (IL-6) no tratamento de infecções relacionadas ao SARS-CoV-2. Foram selecionados 310 estudos originais, incluindo resumos de conferências e relatos de casos, relacionados ao uso dos fármacos anakinra, tocilizumab, sarilumab e siltuximab, em pacientes com mais de 18 anos com suspeita ou confirmação de COVID-19. Após a remoção de duplicatas e triagem, três artigos foram selecionados para inclusão, e dois outros estudos adicionais foram identificados após uma pesquisa em bases de pré-impressão, fornecendo um total de 5 estudos e 59 pacientes envolvidos. Quatro estudos eram sobre o tocilizumab e apenas um sobre o siltuximab. Não foram identificados estudos publicados para o anakinra e o sarilumab. Os desfechos de eficácia avaliados foram o tempo até a alta hospitalar (dias) e a gravidade da COVID-19 (escala ordinal medida no 15º dia, baseada em óbito, hospitalização, necessidade de oxigenoterapia e alta). Segundo os

autores, embora esses desfechos tenham sido relatados de forma inconsistente nos artigos incluídos, os dados sugerem que muitos pacientes experimentaram uma melhora clínica no 7º dia após o início do tratamento. Nesta revisão sistemática, os pesquisadores ressaltam que concentrações plasmáticas de IL-6 parecem estar elevadas em pacientes com COVID-19 grave e apontam que agentes imunomoduladores têm um papel plausível no tratamento de COVID-19. Os autores concluem dizendo que esses achados justificam a necessidade de estudos clínicos randomizados bem projetados, com grupos de controle simultâneos para explorar ainda mais essa hipótese.[3]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 11/16 critérios foram atendidos, indicando boa qualidade metodológica. Dois critérios não puderam ser aplicados, uma vez que não houve meta-análise dos dados nessa revisão. Não houve informação sobre estudos excluídos, nem justificativa para as exclusões. Não foram relatadas as fontes de financiamento para os estudos incluídos, nem alguma fonte potencial de conflito de interesses, incluindo possibilidade de financiamento recebido pelos autores para a realização desse estudo. Em adição, segundo os próprios autores, todos os estudos incluídos nessa revisão foram relatos de casos individuais ou séries retrospectivas não randomizadas, de tamanho amostral relativamente modesto, com alto risco, ou risco moderado de vieses, e, portanto, sugerem que tais resultados precisam ser reproduzidos em ensaios clínicos prospectivos bem conduzidos, antes que essas terapias imunomoduladoras possam ser recomendadas para uso clínico.

BARICITINIBE

ENSAIO CLÍNICO NÃO RANDOMIZADO \ *ITÁLIA*

A eficácia e a segurança do uso do baricitinibe foram avaliadas em um estudo clínico na Itália. Vinte e quatro pacientes com COVID-19 moderada foram divididos em dois grupos: teste (baricitinibe 4 mg/dia) e controle (atendimento padrão). A divisão entre os grupos ocorreu de forma consecutiva, os doze primeiros receberam o medicamento teste e os doze últimos o tratamento padrão. A avaliação foi realizada por duas semanas. Febre, saturação periférica de oxigênio capilar, relação entre pressão parcial de oxigênio arterial e fração de oxigênio inspirado, concentração de proteína C reativa e escore para alerta precoce modificado melhoraram significativamente no grupo tratado com baricitinibe quando comparados ao grupo controle. Em pacientes tratados com baricitinibe, nenhum evento adverso foi registrado após 2 semanas.[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta para avaliação de risco de viés em ECR da Cochrane, em geral, o estudo teve qualidade metodológica razoável. O método de randomização adotado não foi o mais adequado e o desenho aberto desse ensaio clínico implica em alto risco de viés. O pequeno tamanho amostral é mais uma limitação desse estudo. Deste modo, é necessário cautela ao extrapolar os resultados aqui apresentados.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136 | SUS | MINISTÉRIO DA SAÚDE | PÁTRIA AMADA BRASIL GOVERNO FEDERAL

INTERFERON LAMBDA

REVISÃO NARRATIVA \ *GRÉCIA*

A tempestade de citocinas, uma reação hiper inflamatória, tem papel-chave nos casos de COVID-19 grave. Trata-se de um mecanismo de proteção que visa limitar a propagação do vírus, mas os danos causados por essa resposta são prejudiciais ao organismo. A tempestade de citocinas é modulada, principalmente, pelos interferons (IFN). O IFN λ desempenha função essencial para manter uma resposta antiviral balanceada no trato respiratório, ao passo que os IFN tipo I desencadeiam uma hiper inflamação que pode levar à doença grave. Além disso, IFN λ são induzidos com menor carga viral, respondendo prontamente a infecção. Ao contrário do IFN tipo I, que tem resposta mais tardia. Ou seja, IFN λ constitui um agente terapêutico promissor para reduzir tanto a carga viral, como a hiper inflamação, evitando as consequências mais graves da COVID-19, como pneumonia e síndrome respiratória aguda grave.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas disponíveis para avaliação de revisões narrativas. Este estudo se mostrou superficial, com certa tendência dos autores em diminuir a importância dos IFN tipo I para aumentar a importância do IFN λ na resposta à tempestade de citocinas. Apesar dos autores comentarem o promissor papel terapêutico do IFN λ no controle da COVID-19, nenhum dado contundente foi apresentado.

INIBIDORES DA ENZIMA DE CONVERSÃO DA ANGIOTENSINA (IECAS) E BLOQUEADORES DOS RECEPTORES DA ANGIOTENSINA (BRA)

REVISÃO NARRATIVA \ *ESTADOS UNIDOS DAS AMÉRICAS*

Nesta revisão narrativa, os autores inicialmente discorrem sobre a patogênese da COVID-19 via ligação do SARS-CoV-2 com a enzima conversora de angiotensina-2 (ECA2). Em seguida, descrevem que ocorre um desequilíbrio na ação de peptídeos derivados de ECA1/ECA2, levando a alterações pulmonares e cardíacas, contribuindo para piora do quadro na COVID-19. Esse desequilíbrio de ECA1/ECA2 ocorre devido à ligação do SARS-CoV-2 a ECA2, reduzindo a conversão mediada de peptídeos ANG II em ANG, que neutralizam os efeitos fisiopatológicos do ANGII gerado pela ECA1. Baseados nessa hipótese, os autores sugerem várias abordagens para o tratamento da COVID-19 para restaurar o equilíbrio ACE1/ACE2: 1) uso de bloqueadores do receptor ANG II (BRA); 2) uso de inibidores da ECA1 (IECAs); 3) uso de agonistas de receptores ativados por peptídeos derivados de ACE2; 4) uso de peptídeos ACE2 ou ACE2 humanos recombinantes como iscas para o vírus. Os autores preveem que a redução do desequilíbrio da ECA1/ECA2 diminua a morbimortalidade associada a COVID-19, especialmente em pacientes vulneráveis. É importante ressaltar que os IECA e BRA podem ser rapidamente reposicionados para testar sua eficácia no tratamento da COVID-19.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas para avaliação de revisões narrativas. Em leitura crítica, os autores não sugerem nenhum medicamento específico para modulação das vias em potencial para tratamento da COVID-19. Mencionam ensaios clínicos randomizados em andamento e resultados de estudos *in vitro* e pré-clínicos em animais; Porém, a efetividade dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) e dos bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) para COVID-19 ainda não pode ser confirmada.

DIVERSAS TECNOLOGIAS

REVISÃO NARRATIVA \ *CHINA, MALÁSIA E REINO UNIDO*

Trata-se de uma revisão narrativa que comenta os primeiros 75 dias de surto da COVID-19. Os autores discorrem sobre a epidemiologia da doença, suas manifestações clínicas, transmissão, além de estratégias de prevenção adotadas por vários países. Em seguida, comentam possíveis terapias que podem ser utilizadas e que estão em desenvolvimento, como: Uso de antivirais: oseltamivir, ganciclovir, remdesivir, lopinavir/ritonavir. A ribavirina, penciclovir, nitazoxanida, nafamostat, cloroquina e favipiravir foram testadas *in vitro* e tem potencial para serem utilizadas contra o SARS-CoV-2, apesar da ribavirina, penciclovir e favipiravir serem consideradas menos efetivas devido a necessidade de altas dosagens; Terapia antibiótica: utilizados principalmente em pacientes com imunidade comprometida para prevenir co-infecções bacterianas. As classes mais usadas foram as cefalosporinas, carbapenêmicos e quinolonas, em combinação com o uso de antivirais; Proteínas de fusão (ECA2-Ig): testes *in vitro* de fusão de proteína à ECA2 para inibir a ligação do SARS-CoV-2; Vacinas: estão em desenvolvimento vacinas de RNA ou para um epítopo específico do vírus da COVID-19; Terapia Celular: uso de células mesenquimais que permitem a regeneração tecidual e redução significativa de marcadores inflamatórios. Além da revisão dos possíveis tratamentos, relatam alguns casos de pacientes que foram tratados com os medicamentos antivirais, combinados ou não (entre si ou com antibióticos). Posto isso, recomendam que os pacientes diagnosticados com a COVID-19 devem ser tratados com terapia antiviral combinada com antibióticos, além de oxigenioterapia, uma vez que as vacinas ainda não estão disponíveis e que os demais tratamentos ainda não tem os resultados dos seus ECR validados.[7]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas para avaliar revisões narrativas. Os autores fazem uma revisão sobre a epidemiologia da COVID-19, porém os tratamentos mencionados ainda não são efetivamente comprovados como eficazes.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

DIVERSAS TECNOLOGIAS

REVISÃO NARRATIVA \ NÃO SE APLICA

Nessa revisão narrativa, os autores sumarizam as opções terapêuticas potenciais para COVID-19 e descrevem seus potenciais mecanismos de ação. Tratamentos antivirais. Remdesivir: a *Gilead Sciences* anunciou um estudo clínico sobre a eficácia do remdesivir no COVID-19 (Grein *et al.*, 2020). No entanto, o tamanho da amostra deste estudo foi pequeno (n = 53). Lopinavir/ ritonavir: um estudo randomizado aberto com 199 pacientes mostrou que a monoterapia com LPV/r não produziu benefício terapêutico para pacientes com COVID-19 em comparação com tratamento padrão (Cao *et al.*, 2020). Outro estudo de coorte retrospectiva, a terapia combinada de LPV/r e arbidol foi associada a melhores imagens de tomografia pulmonar (Deng *et al.*, 2020). Favipiravir: dados preliminares de 80 pacientes em Shenzhen sugeriram que o favipiravir exerceu efeitos antivirais de forma mais potente que o LPV/r, sem reações adversas evidentes (Third People, 2020). Outro ensaio clínico em Wuhan mostrou que o favipiravir demonstrou maior eficácia que o arbidol em termos de taxa de recuperação em 7 dias e duração dos sintomas (Chen *et al.*, 2020a). EIDD-2801: a revisão cita como vantagem, em comparação ao remdesivir, sua administração oral, no entanto, ainda não há ensaios clínicos com esse medicamento. Plasma convalescente. A revisão cita dois estudos sobre plasma convalescente, com tamanho amostral pequeno: Roback & Guarner, 2020 e Duan *et al.*, 2020. Refere que o FDA concedeu permissão para a aplicação de plasma convalescente no tratamento de pacientes com COVID-19 em estado crítico. Cloroquina e hidroxicloroquina. Um estudo aberto na França mostrou que o tratamento com HCQ estava significativamente associado à redução/desaparecimento da carga viral em pacientes com COVID-19 e que seu efeito foi reforçado pela azitromicina (Gautret *et al.*, 2020). Outro estudo de coorte demonstrou que o tratamento com HCQ a curto prazo é seguro (Lane *et al.*, 2020). No entanto, a combinação de HCQ e azitromicina pode induzir um risco aumentado de mortalidade cardiovascular em 30 dias, dor no peito/angina e insuficiência cardíaca (Lane *et al.*, 2020). Anticorpos monoclonais. Tocilizumabe e sarilumabe: a Comissão Nacional de Saúde e Planejamento Familiar da China aprovou o tratamento com tocilizumabe em pacientes com nível elevado de IL-6 (NHPFC, 2020). Foi realizado um ensaio clínico de fase II/III nos EUA para o sarilumabe em pacientes com COVID-19 grave (Regeneron, 2020). Inibidor de Janus kinase. Baricitinibe: não foram apresentados resultados clínicos, apenas de mecanismo de ação. Terapia celular. Células-tronco mesenquimais (CTMs): tratamento com transplante alogênico de CTMs em Pequim mostrou resultados funcionais significativamente melhorados sem efeitos adversos óbvios em 7 pacientes com COVID-19 (Zikuan Leng *et al.*, 2020). Potenciadores imunológicos. Interferons: dados os efeitos inconclusivos dos IFNs no tratamento de doenças infecciosas virais, os IFNs e a terapia combinada devem ser empregados com prudência na COVID-19. Gama globulina intravenosa: pode ser útil para COVID-19, no entanto, deve ser administrada cuidadosamente, devido aos seus efeitos adversos, como mialgia, febre, insuficiência renal e tromboembolismo venoso. Terapia com células NK: Como produto celular NK, o CYNK-001 tem potencial de inibir a infecção viral através da morte direta de células hospedeiras infectadas por SARS-CoV-2 e induzir indiretamente respostas imunes. No entanto, existe controvérsia se as fortes respostas inflamatórias provocadas são favoráveis ou prejudiciais para pacientes infectados com COVID-19 grave. O estudo ainda cita corticosteroides, anticoagulantes, vitaminas C e D, anti-inflamatórios não esteroidais, estudos relacionados a vacinas e zinco.[8]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas para avaliar revisões narrativas. Os autores revisam principalmente mecanismos de ação e ensaios clínicos em andamento, porém dados clínicos confiáveis sobre esses tratamentos ainda são escassos.

TOCILIZUMABE

REVISÃO NARRATIVA \ NÃO SE APLICA

Trata-se de uma revisão narrativa que estuda a síndrome de liberação de citocinas ou tempestade de citocinas na COVID-19. O estudo fala sobre o papel central da citocina IL-6 na síndrome sua via de transdução de sinal e função biológica. Em seguida fala sobre o tocilizumabe, anticorpo monoclonal que bloqueia o receptor da IL- 6. No que diz respeito à segurança do tocilizumab no tratamento de pacientes com COVID-19 grave, um estudo *pre-print* incluiu 21 pacientes, e não houve complicações associadas ao tratamento e nenhuma história de deterioração da doença ou morte. No geral, os autores consideram que o risco de infecção secundária com tocilizumab não é muito alto. A revisão reporta que esse único ensaio clínico com tamanho amostral pequeno (ChiCTR2000029765) mostrou eficácia de tocilizumabe para COVID-19 grave ou crítico. Após alguns dias de tratamento, a temperatura corporal do paciente com febre voltou ao normal (no início, todos os 21 pacientes estavam com febre) e os outros sintomas foram significativamente melhorados. Houve melhora da função pulmonar, pois 75% (15/20) dos pacientes reduziram a ingestão de oxigênio suplementar. O exame de imagem (TC) mostrou que 90,5% (19/21) dos pacientes apresentavam melhora das lesões pulmonares. O exame laboratorial mostrou que a proporção de linfócitos do sangue periférico e a concentração de proteína C reativa retornou ao normal. Uma das deficiências do estudo é que apenas a concentração de IL-6 no sangue periférico antes do tratamento com tocilizumab foi relatada, e não após o tratamento.[9]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas para avaliação metodológica de revisões narrativas. O estudo investiga a síndrome de liberação de citocinas, e suas diversas causas, dentre elas a COVID-19. Somente um estudo específico para infecção por SARS-CoV-2 foi apresentado, com tamanho amostral pequeno e sem grupo controle. Portanto, não é possível concluir sobre o efeito de tocilizumabe no tratamento da COVID-19.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

REFERÊNCIAS

1. Mathian A, Mahevas M, Rohmer J, *et al.* **Clinical course of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a series of 17 patients with systemic lupus erythematosus under long-term treatment with hydroxychloroquine**. Ann Rheum Dis. 2020;0:1–3. doi:10.1136/annrheumdis-2020-217566 Epub ahead of print: [27/04/2020].
2. Millán-Oñate J, Millan W, Mendoza LA, Sánchez CG, Fernandez-Suarez H, Bonilla-Aldana DK, Rodríguez-Morales AJ. **Successful recovery of COVID-19 pneumonia in a patient from Colombia after receiving chloroquine and clarithromycin**. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2020 Apr 24;19(1):16. doi: 10.1186/s12941-020-00358-y. PubMed PMID: 32331519.
3. Khan F, Fabbri L, Stewart I, Smyth A, Jenkins G. **A systematic review of Anakinra, Tocilizumab, Sarilumab and Siltuximab for coronavirus-related infections**. medRxiv preprint DOI: https://doi.org/10.1101/2020.04.23.20076612.
4. Cantini F, Niccoli L, Matarrese D, Nicastri E, Stobbione P, Goletti D. **Baricitinib therapy in COVID-19: A pilot study on safety and clinical impact**. J Infect 2020 Apr 23. Doi: https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.017
5. Andreakos E, Tsiodras S. **COVID-19: lambda interferon against viral load and hyperinflammation**. EMBO Mol Med. 2020 Apr 25. doi: 10.15252/emmm.202012465
6. Sriram K, Insel PA. **A hypothesis for pathobiology and treatment of COVID-19: the centrality of ACE1/ACE2 imbalance**. Br J Pharmacol. 2020 Apr 24. doi: 10.1111/bph.15082.
7. Yan Y, Shin WI, Pang YX, Meng Y, Lai J, You C, *et al.* **The First 75 Days of Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) Outbreak: Recent Advances, Prevention, and Treatment**. Int J Environ Res Public Health. 2020 Mar 30;17(7). pii: E2323. doi: 10.3390/ijerph17072323.
8. Zhang J, Xie B, Hashimoto K. **Current status of potential therapeutic candidates for the COVID-19 crisis**. Brain Behav Immun. 2020 Apr 22;. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.046. [Epub ahead of print] Review.
9. Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GQ. **The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality**. Int J Antimicrob Agents. 2020 Mar 29;:105954. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954. [Epub ahead of print]
10. Brasil. **Ministério da Saúde**. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. **Boletim Ética em Pesquisa – Edição Especial Coronavírus (Covid-19)**. CONEP/CNS/MS. 2020, 1:página 1-página 21.

ESTRATÉGIA DE BUSCA:

CITAÇÃO

BRASIL. Departamento de Ciência e Tecnologia. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Ministério da Saúde. **Informe Diário de Evidências – COVID-19 (28 de abril de 2020)**. 2020.

ORGANIZADORES

Equipe técnica: Cecilia Menezes Farinasso; Douglas de Almeida Rocha; Felipe Nunes Bonifácio; Gabriel Antônio Rezende de Paula; Glícia Pinheiro Bezerra; Junia Carolina Rebelo Dos Santos Silva; Leonardo Ferreira Machado; Livia Carla Vinhal Frutuoso.

Coordenadora de Evidências e Informações Estratégicas em Gestão em Saúde: Daniela Fortunato Rego.

Diretora de Ciência e Tecnologia: Camile Giaretta Sachetti.

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp) e informados em 22/04/2020.

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
1	22/03/2020	Avaliação da segurança e eficácia clínica da hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-CoV-2. Aliança COVID-19 Brasil II: pacientes graves	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
2	23/03/2020	Estudo de fase IIB para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-Cov-2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado	Diretoria de Ensino e Pesquisa – DENPE
3	25/03/2020	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
4	26/03/2020	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo *Solidarity*	Instituto Nacional De Infectologia Evandro Chagas – INI /FIOCRUZ
5	01/04/2020	Avaliação de protocolo de tratamento COVID-19 com associação de cloroquina/ hidroxicloroquina e azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas – HSJ / Secretaria de Saúde Fortaleza
6	01/04/2020	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
7	03/04/2020	Aliança COVID-19 Brasil III: Casos Graves – Corticoide	Associação Beneficente Síria
8	03/04/2020	Estudo clínico fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
9	03/04/2020	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
10	04/04/2020	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo Coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp) e informados em 22/04/2020.

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
11	04/04/2020	Ensaio clínico pragmático controlado randomizado multicêntrico da eficácia de dez dias de cloroquina no tratamento da pneumonia causada por SARS-CoV-2	CEPETI – Centro de Estudos e de Pesquisa em Terapia Intensiva
12	04/04/2020	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de SARS-CoV-2	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
13	04/04/2020	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
14	04/04/2020	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV-2) – *Brace Corona Trial*	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
15	04/04/2020	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnóstico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) – Coalizão COVID-19 Brasil V – pacientes não hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
16	05/04/2020	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina *versus* placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV-2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (Sp)
17	08/04/2020	Efetividadede um protocolo de testagem baseado em RT-PCR e sorologia para SARS-CoV-2 sobre a preservação da força de trabalho em saúde, durante a pandemia COVID-19 no Brasil: ensaio clínico randomizado, de grupos paralelos	Empresa Brasileira de Servicos Hospitalares – EBSERH
18	08/04/2020	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação de hidroxicloroquina e azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro – Santos – SP

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp) e informados em 22/04/2020.

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
19	08/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private Operadora de Saude LTDA
20	08/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV-2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa – DENPE
21	11/04/2020	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (COVID-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP
22	14/04/2020	Efeitos da terapia com nitazoxanida em pacientes com pneumonia grave induzida por SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio De Janeiro – UFRJ
23	14/04/2020	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.
24	14/04/2020	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
25	17/04/2020	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti- HEMORIO
26	17/04/2020	Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2	UNIDADE DE HEMOTERAPIA E HEMATOLOGIA SAMARITANO LTDA
27	17/04/2020	Hidroxicloroquina e Lopinavir/ Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19	Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais-PUCMG

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp) e informados em 22/04/2020.

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
28	18/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa- DENPE
29	18/04/2020	Estudo clínico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19	Faculdade de Ciências Medicas- UNICAMP
30	21/04/20	Avaliação do uso terapêutico da hidroxicloroquina em pacientes acometidos pela forma leve da COVID-19: ensaio clínico randomizado	Fundação de Saúde Comunitária de Sinop

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136